

Статья поступила в редакцию 30.01.2017 г.

Марочко К.В., Артымук Н.В.

Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово

ВОЗМОЖНОСТИ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО ОНКОГЕННОГО РИСКА

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – наиболее распространенная инфекция, передаваемая половым путем, во всем мире. Около 99 % случаев рака шейки матки связано с персистирующей инфекцией, вызванной ВПЧ высокого онкогенного риска. С момента заражения ВПЧ до развития рака шейки матки может пройти более 10 лет. В большинстве случаев ВПЧ инфекция имеет транзиторный характер и в течение 1 года возможна самостоятельная элиминация вируса. Доказано, что дальнейшее течение инфекции зависит от местного и системного иммунного ответа, таким образом, целесообразным является применение иммунокорригирующей терапии. Во многих исследованиях была показана эффективность интерферона альфа в комплексной терапии ВПЧ инфекции.

Цель – определить эффективность интерферона альфа-2b в снижении вирусной нагрузки у женщин репродуктивного возраста, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ-ВР).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 60 женщин, инфицированных ВПЧ высокого риска. Качественное и количественное определение ВПЧ-ВР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) в образцах проводилось с помощью ПЦР в режиме real-time. Было сформировано две группы пациенток: 1 группа (n = 30) получали препарат интерферона альфа в виде ректальных суппозитория, 2 группа (n = 30) не получали препарат. Через 1 месяц было проведено контрольное исследование. Средний возраст в 1 группе – $31,7 \pm 1,6$ лет, во 2 группе – $35,0 \pm 1,6$ лет ($p = 0,08$). В 1 группе моноинфекция диагностирована в 72,4 % случаев, сочетанная инфекция в 27,6 % случаев, во 2 группе – в 64,3 % и 35,7 % случаев, соответственно.

Результаты. Средняя вирусная нагрузка в 1 группе составила $3,5 \pm 0,2$ Lg (ВПЧ/10⁵ клеток), во 2 группе – $3,4 \pm 0,3$ Lg ($p = 0,473$). Клинически значимая вирусная нагрузка преобладала в 1 группе (41,4 %), малозначимая вирусная нагрузка – во 2-й группе (42,9 %). Средняя вирусная нагрузка при контрольном обследовании в 1 группе – $1,9 \pm 0,3$ Lg (ВПЧ/10⁵ клеток); во 2 группе – $2,8 \pm 0,4$ Lg ($p = 0,04$). Различия вирусной нагрузки во время первого обследования и через месяц были статистически значимы в обеих группах ($p < 0,05$). В 1-й группе элиминация ВПЧ произошла в 34,5 % случаев, во 2-й группе – в 28,6 %. Вирусная нагрузка в группе, где применялся интерферон альфа-2b, снизилась на 45,5 %, в группе сравнения – только на 18,3 % ($p = 0,01$).

Заключение. Интерферон альфа-2b эффективен в снижении вирусной нагрузки у ВПЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста. Необходимо последующее наблюдение за пациентками, чтобы определить, насколько эта схема эффективна.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: интерферон; вирус папилломы человека; вирусная нагрузка.

Marochko K.V., Artymuk N.V.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

INTERFERON IN THE TREATMENT OF WOMEN INFECTED WITH HIGH-RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUS

Human papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted infection worldwide. About 99 % of cervical cancer is caused by persistent infection with high-risk types of HPV. It can take over 10 years from the time of an initial human papil-

lomavirus infection until a cervical cancer. In most cases, HPV infections are transient and go away within 1 year. There is evidence that cell mediated immune responses of the host, both systemic and local, are important determinants of the course of infection, thus, it is reasonable to use immunocorrective therapy. Many studies have demonstrated the effectiveness of interferon alpha in complex therapy of HPV infection.

The aim – to determine the efficacy of interferon alpha-2b in reducing the viral load of high-risk HPV among infected women of reproductive age.

Materials and methods. 60 high-risk HPV positive women were included in the study. Qualitative and quantitative determination of high-risk HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) was carried out by PCR in real time. Patients were randomized into two groups: group 1 (n = 30) received alfa-interferon in the form of rectal suppositories; group 2 (n = 30) did not receive the drug. Control study was conducted 1 month later. The average age in group 1 was $31,7 \pm 1,6$ years, in group 2 – $35,0 \pm 1,6$ years ($p = 0,08$). In group 1 monoinfection diagnosed in 72,4 % of cases, mixed infection in 27,6 % of cases in group 2 – at 64,3 % and 35,7 %, respectively.

Results. The average viral load was $3,5 \pm 0,2$ Lg (HPV on 10^5 cells) in group 1 and $3,4 \pm 0,3$ in group 2 ($p = 0,473$). Clinically significant viral load dominated in group 1 (41,4 %), insignificant viral load was dominated in group 2 (42,9 %). After 1 month the average viral load was $1,9 \pm 0,3$ Lg (HPV on 10^5 cells) in group 1 and $2,8 \pm 0,4$ Lg in group 2 ($p = 0,04$). There were statistically significant difference in both groups before and after 1 month ($p < 0,05$). Elimination of HPV occurred in 34,5 % of cases in group 1 and at 28,6 % of cases in group 2. The viral load in the group that used interferon alfa-2b decreased by 45,5 %, in the comparison group only 18,3 %.

Conclusion. The treatment with interferon alfa-2b is effective in reducing viral load in HPV infected women of reproductive age. Long-term follow-up observation of this cohort is needed and further study of effective treatment regimens. Long- follow-up observation of this cohort is needed, in order to assess whether this regimen is effective.

KEY WORDS: *interferon alpha; human papillomavirus; viral load.*

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является главным этиологическим фактором рака шейки матки (РШМ). Именно длительная персистенция ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ-ВР) провоцирует развитие предраковых и раковых изменений шейки матки [1].

По данным Hugo De Vuyst (2009), в Европе ВПЧ выявляется у 60-80 % молодых женщин в возрасте до 30 лет. Пик инфицированности приходится на возрастную группу 20-29 лет. После 30 лет инфицированность постепенно снижается, к 50 годам устанавливается на уровне не более 5 % [2]. Сведения о частоте инфицированности ВПЧ женского населения в России противоречивы и составляют от 10 до 75 %. В эпидемиологическом обзоре Абрамовских О.С. и соавт. (2016) показана распространенность папилломавирусной инфекции (ПВИ) на некоторых территориях: в Хабаровском крае – 10 %, в Московском регионе – 14 %, в Екатеринбурге – 20,8 %, в Иркутске – 28 %, в Алтайском крае – 35 %, в Челябинске – 43,9 %, в Санкт-Петербурге – 56,2 %, в Республике Тыва – 74,4 % [3]. Среди 150 обследованных женщин Кемеровской области ВПЧ обнаружен у 49,3 % [4], в большинстве случаев ДНК ВПЧ-ВР был выявлен у женщин младше 45 лет [5].

При инфицировании ВПЧ у большинства женщин (около 80 %) происходит элиминация в течение 9-15 месяцев от момента заражения без применения лечебных процедур. Тот факт, что при персистенции ВПЧ развитие рака шейки матки происходит у 10-20 % женщин, говорит, что только наличие ВПЧ-ВР не является достаточным условием для канцерогенеза [6].

Одним из факторов, определяющих исход ПВИ-ассоциированного заболевания шейки матки, является дисбаланс межклеточной кооперации локальных факторов иммунитета, механизм регуляции которых тесно связан с продукцией цитокинов [7, 8].

Было установлено, что при всех вариантах клинического течения ВПЧ-инфекции уровень интерлейкина-2 был статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) [9]. В другом исследовании подтверждена недостаточная выработка интерферона альфа и фактора некроза опухоли, что способствует поддержанию длительной персистенции вируса и обуславливает в дальнейшем опухолевую трансформацию эпителиальных клеток [7]. Состояние иммунной системы исследовалось у беременных женщин с ПВИ, в исследуемой группе наблюдалось нарушение местного иммунитета (достоверное повышение содержания IgG, изменение уровней провоспалительных цитокинов, особенно выраженные при ВПЧ-ВР) [10].

Учитывая полученные в исследованиях данные о дисбалансе в иммунной системе при ВПЧ инфекции, целесообразным является назначение иммунокорректирующей терапии. Эффективных препаратов, избирательно воздействующих на ВПЧ, не существует, в настоящее время для элиминации ВПЧ и снижения количества рецидивов дисплазии эпителия шейки матки все чаще назначают противовирусные и иммунокорректирующие препараты [11].

В нашей стране для лечения ВПЧ-инфекции широко распространено применение интерферона-альфа (ИФН-α), который обладает противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действием [12]. В основном лечение ИФН-α рассматривается в контексте комплексной терапии ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. Доказана эффективность ИФН-α в терапии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени тяжести, ассоциированных с ВПЧ-ВР, где наблюдалось в том числе достоверное снижение коли-

Корреспонденцию адресовать:

АРТЫМУК Наталья Владимировна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ГБОУ ВПО КеМГМА Минздрава России.
Тел.: 8 (3842) 39-22-15; +7-923-610-66-40.
E-mail: artymuk@gmail.com

чества ВПЧ [13, 14]. Также получены подтверждения, что дополнение электрохирургического метода лечения иммунотерапией интерферонами-альфа-2b позволяет достигнуть элиминации ВПЧ в 2,2 раза чаще у пациенток с интраэпителиальным поражением шейки матки высокой степени тяжести (CIN 2-3), чем в группе, где применялось только деструктивное лечение [15].

Цель исследования — определить эффективность интерферона-альфа-2b (Виферон, суппозитории ректальные) в снижении вирусной нагрузки у женщин репродуктивного возраста, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 60 женщин с подтвержденным по ПЦР диагнозу инфицирования ВПЧ высокого риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 генотипов).

Материал для исследования был взят с шейки матки при помощи урогенитального зонда типа А, после чего был перемещен в пробирку типа «Эпендорф» с транспортной средой и доставлен в лабораторию.

Качественное и количественное определение ВПЧ-ВР в образцах проводилось с помощью тест-системы РеалБест ДНК ВПЧ ВКР скрин (комплект для выявления ДНК ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 типов методом ПЦР в режиме real-time. В анализируемых образцах дополнительно оценивается содержание ДНК гена HMBS человека с целью валидации качества забора материала и повышения достоверности результатов количественного определения ВПЧ-ВР.

Перед началом исследования у всех участников оценивались критерии включения/исключения.

Критериями включения в исследование были: пациенты амбулаторного приема; подписанное информированное согласие; репродуктивный возраст (18-45 лет); лабораторно подтвержденное наличие ВПЧ-ВР.

К критериям исключения относились: отказ от участия в исследовании; беременность; лактация; менструальные кровянистые выделения на момент проведения исследования; интравагинальное введение лекарственных средств или использование спермицидов (менее чем за неделю до начала исследования); рак шейки матки; аллергические реакции к компонентам препарата.

Для оценки эффективности препарата были сформированы две группы пациентов: 1 группа (основная) — женщины с ВПЧ-ВР (n = 30), получавшие препарат в течение 10 дней; 2 группа (сравнения) — женщины с ВПЧ-ВР, не получавшие препарат (n = 30). Женщинам основной группы был назначен ин-

терферон-альфа-2b в виде суппозитория для ректального применения в дозировке 1000000 МЕ (согласно инструкции РЛС). Длительность лечения составила 10 дней.

Через 1 месяц в обеих группах проведено контрольное исследование, включающее в себя: выявление ВПЧ-ВР, генотипирование и определение вирусной нагрузки в образцах. Также у женщин основной группы путем опроса регистрировалось наличие/отсутствие нежелательных явлений от применения препарата.

Из основной группы была исключена одна женщина в связи с беременностью раннего срока. Из группы сравнения завершили исследование 28 женщин (2 пациентки не явились на контрольное обследование).

Статистическая обработка была проведена с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Значения представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Сравнение количественных данных двух независимых выборок проводилось с использованием U-теста Манна-Уитни. Сравнение количественных данных внутри групп проводилось с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят на уровне $p < 0,05$.

Средний возраст в основной группе — $31,7 \pm 1,6$ лет, в группе сравнения — $35,0 \pm 1,6$ лет ($p = 0,08$).

При генотипировании установлено, что в 1-й группе моноинфекция диагностирована в 72,4 % случаев, сочетанная инфекция — в 27,6 % случаев, во 2-й группе — 64,3 % и 35,7 % случаев, соответственно (табл. 1 и 2).

При моноинфекции чаще встречается ВПЧ 16-го типа. В обеих группах не было выявлено 33 и 45 типов ВПЧ-ВР.

При сочетанной инфекции в основной группе преобладают ВПЧ 51 и 52 типов, в группе сравнения —

Таблица 1
Количество генотипов ВПЧ-ВР при моноинфекции

Генотип ВПЧ	Основная группа (n = 21)		Группа сравнения (n = 18)	
	абс.	%	абс.	%
16	6	28,6	5	27,8
18	1	4,8	3	16,7
31	2	9,5	2	11,1
35	1	4,8	-	-
39	1	4,8	-	-
51	3	14,2	2	11,1
52	2	9,5	-	-
56	3	14,2	1	5,5
58	1	4,8	4	22,2
59	1	4,8	1	5,5

Сведения об авторах:

МАРОЧКО Кристина Владимировна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. E-mail: vi-niska@mail.ru

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. E-mail: artymuk@gmail.com

ВПЧ 16,18 и 52 типов. В обеих группах не был выявлен только 35-й генотип ВПЧ-ВР. У одной пациентки было выявлено сочетание 6 генотипов ВПЧ-ВР — 18, 31, 33, 45, 52 и 56.

Количественная концентрация ДНК ВПЧ-ВР выражалась в Lg (ВПЧ/10⁵ клеток).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После количественного определения ДНК ВПЧ-ВР установлено, что до лечения в основной группе преобладала клинически значимая вирусная нагрузка (41,4 %), в группе сравнения — преимущественно малозначимая вирусная нагрузка (42,9 %). Данные о вирусной нагрузке представлены на рисунке 1.

Средняя вирусная нагрузка в основной группе составила $3,5 \pm 0,2$ Lg, в группе сравнения — $3,4 \pm 0,3$ Lg ($p = 0,473$).

Контрольный забор материала был произведен через 1 месяц после начала исследования (рис. 2).

Различия в вирусной нагрузке (при первом обследовании и контрольном через 1 месяц), как в основной группе ($p < 0,001$), так и в группе сравнения, статистически значимы ($p = 0,01$). Прекращение выделения ВПЧ-ВР также наблюдалось в обеих группах. Так, в 1-й группе отрицательный результат ПЦР-теста был достигнут в 34,5 % случаев (в т.ч. у 2 женщин с сочетанной инфекцией), во 2 группе — в 28,6 % случаев.

При сравнении диаграмм видно, что в группе сравнения остался прежний процент женщин с повышен-

Таблица 2
Количество генотипов ВПЧ-ВР при сочетанной инфекции

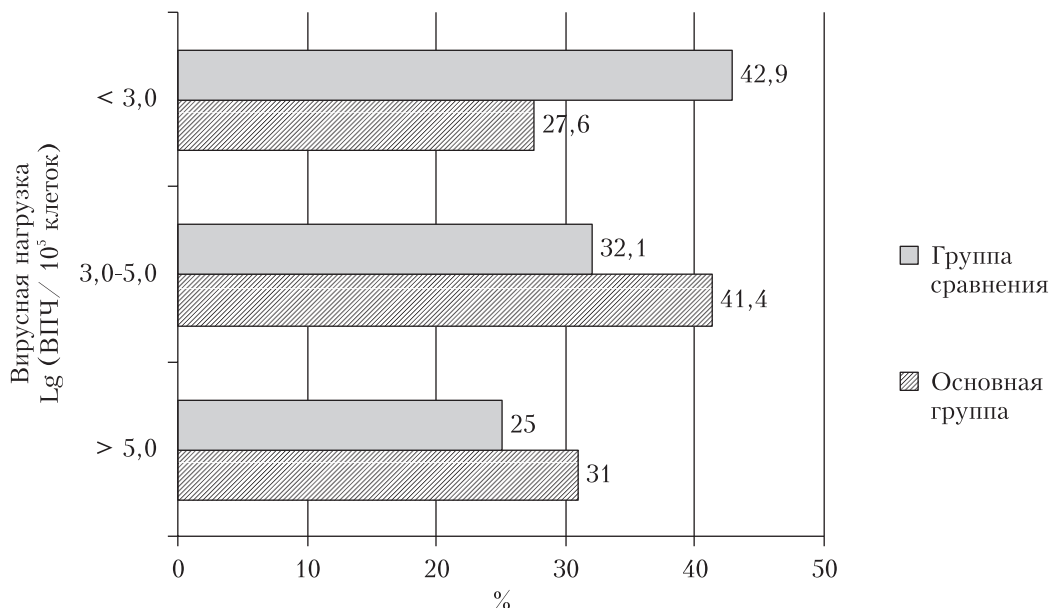
Генотип ВПЧ	Основная группа (n = 18)*		Группа сравнения (n = 29)*	
	абс.	%	абс.	%
16	2	11,1	7	24,2
18	-	-	5	17,3
31	2	11,1	4	13,8
33	1	5,5	2	6,9
39	2	11,1	1	3,4
45	1	5,5	1	3,4
51	3	16,8	1	3,4
52	5	27,8	6	20,8
56	-	-	1	3,4
58	-	-	1	3,4
59	2	11,1	-	-

Примечание: *n - количество выявленных генотипов в группе.

ной вирусной нагрузкой ($> 5,0$ Lg) ВПЧ-ВР (25 %), тогда как в основной группе этот показатель снизился с 31 % до 13,8 %. Также заметны отличия и при сравнении ВПЧ с клинически значимой вирусной нагрузкой (3,0-5,0 Lg), где снижение показателя в 1-й группе составило 24,2 %, во 2-й группе — только 10,7 %. В целом вирусная нагрузка в группе, где применялся интерферон-альфа-2b, снизилась на 45,5 %, в группе сравнения — на 18,3 % ($p = ,01$).

Средняя вирусная нагрузка при контрольном обследовании составила: в основной группе — $1,9 \pm 0,3$;

Рисунок 1
Вирусная нагрузка в исследуемых группах (после первого обследования)



Information about authors:

MAROCHKO Kristina Vladimirovna, postgraduate student, department of obstetrics and gynecology N 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vi-nis-ka@mail.ru

ARTYMUК Natalia Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of department of obstetrics and gynecology N 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: artymuk@gmail.com

Рисунок 2



в группе сравнения — $2,8 \pm 0,4$ (ВПЧ/10⁵ клеток), что также является статистически значимым различием ($p = 0,04$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, прекращение выделения ВПЧ высокого онкогенного риска встречалось в обеих группах (элиминация в 1-й группе произошла в 34,5 % случаев, во 2-й группе — в 28,6 %), но в основной группе снижение вирусной нагрузки статистически значимо выше, чем в группе без применения интерферона-альфа-2b ($p = 0,04$). При сравнении снижения вирусной нагрузки в процентном отношении в каждой группе также установлены статистически значимые различия ($p = 0,01$), что свидетельствует об эффективности проведенной иммунокорректирующей терапии.

В научных публикациях в основном встречается оценка вирусной нагрузки и элиминации ВПЧ через 3-6 месяцев. В нашем исследовании показано, что ВПЧ инфекция способна к регрессии даже в течение 1 месяца. Полученный результат говорит о наличии у обследуемых женщин транзиторной инфекции. Напротив, увеличение вирусной нагрузки в исследуемых группах может свидетельствовать о длительной персистенции ВПЧ-ВР.

Эффективность использования интерферона-альфа-2b сопоставима с данными литературы, так при использовании свечей Виферон вагинально элиминация отмечена в 38,8 % случаев (через 3 месяца), а через 6 месяцев — еще у 52,5 % женщин [16]. По данным Прилепской В.Н, через 3 месяца после начала лечения ИФН-альфа элиминация отмечена в 39,1 % случаев против 11,8 % в контрольной группе, через 6 месяцев — в 68,2 % и 26,7 случаев, соответственно [13]. Помимо суппозиториев, в практике применяются и инъекционные препараты ИФН. После проведения такой терапии у 20 % пациенток получено полное подавление репликации ВПЧ-ВР, в 50 % случаев выявлено снижение титра ВПЧ до значений ниже клинически значимого порога [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, препарат виферон эффективен в снижении вирусной нагрузки у ВПЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста. Однако статистически значимые различия в группе сравнения и достаточно высокая доля самостоятельной элиминации диктуют необходимость дальнейшего исследования: определения наиболее эффективной схемы лечения и установления временных рамок по контролю за проведенным лечением.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Prilepskaya VN, Dovletkhanova ER, Abakarova PR. Possibilities of therapy for hpv-associated genital diseases in women. *Obstetrics and Gynecology*. 2011; (5): 123-128. Russian (Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщин //Акушерство и гинекология. 2011. № 5. С. 123-128.)
2. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur. J. Cancer*. 2009. V. 45, N 15. P. 2632-2639.
3. Abramovskikh OS., Dolgyshina VF., Telesheva LF, Letyaeva OI, Antimirova EA. Papillomavirus infection of the urogenital tract: epidemiological aspects (review). *Gynecology*. 2016; (2): 34-39. Russian (Абрамовских О.С., Долгушина В.Ф., Телешева Л.Ф., Летяева О.И., Антимирова Е.А. Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта: эпидемиологические аспекты (обзор) //Гинекология. 2016. № 2. С. 34-39.)
4. Marochko KV. The sensitivity of distinct techniques for identification of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cervical cancer. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2016; 1 (2): 51-55. Russian (Марочко К.В. Чувствительность методов исследования в выявлении церви-

- кальной интраэпителиальной неоплазии 3 степени и рака шейки матки //Фундаментальная и клиническая медицина. 2016. Т. 1, № 2. С. 51-55.)
5. Artymuk NV, Marochko KV. The prevalence of human papillomavirus infection among female prisoners in Siberia. The Official Journal of the European Society of Contraception and Reproductive Health. Book of Abstracts. The 14th Congress – 2nd Global Conference of the European Society of Contraception and reproductive health Basel, Switzerland 4-7 May, 2016. P. 133.
 6. Serov VN, Tverdikova MA, Tjutjunnik VL. Genital HPV infection: the basic principles of treatment. *Russkij medicinskij zhurnal. Mat' i ditja. Akusherstvo i ginekologija*. 2010; (19): 1170-1174. Russian (Серов В.Н., Твердикова М.А., Тютюнник В.Л. Папилломавирусная инфекция гениталий: основные принципы лечения //РМЖ. Мать и дитя. Акушерство и гинекология. 2010. № 19. С. 1170-1174.)
 7. Abramovskikh OS, Telesheva LF, Letyaeva OI, Savochkina AU, Orner IU, Baturina IL, Mezentseva EA. Immunological aspects of pathogenesis of human papillomavirus infection in the female reproductive tract. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2012; (2): 95-101. Russian (Абрамовских О.С., Телешева Л.Ф., Летяева О.И., Савочкина А.Ю., Орнер И.Ю., Батурина И.Л., Мезенцева Е.А. Иммунологические аспекты патогенеза папилломавирусной инфекции репродуктивного тракта женщин //Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2012. № 2. С. 95-101.)
 8. Solovyev AM, Perlamutrov YuN, Korsunskaya IM. State of the immune system of patients with recurrent urogenital infections. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2013; (4): 49-56. Russian (Соловьев А.М., Перламутров Ю.Н., Корсунская И.М. Состояние иммунной системы у больных рецидивирующими инфекциями урогенитального тракта //Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013. № 4. С. 49-56.)
 9. Semenov DM. Immunological abnormalities in women infected with human papilloma virus. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2016; (2): 67-73. Russian (Семенов, Д.М. Иммунологические изменения у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека //Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2016. № 2. С. 67-73.)
 10. Zarochentseva NV, Malinovskaja VV, Torshina ZV. Specific features of immunomodulatory therapy in pregnant women with papillomavirus infection. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014; 14 (3): 57-63. Russian (Зароченцева Н.В., Малиновская В.В., Торшина З.В. Особенности иммунокорригирующей терапии у беременных с папилломавирусной инфекцией //Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14, № 3. С. 57-63.)
 11. Venediktova MG, Dobrokhotova YE. Immunocorrecting drugs in a combination therapy of moderate and severe cervical epithelial dysplasia associated with HPV infection. *Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology*. 2015; (25): 38-41. Russian (Венедиктова М.Г., Доброхотова Ю.Э. Иммунокорригирующие препараты в комплексном лечении дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне ВПЧ //Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2015. № 25. С. 38-41.)
 12. Petrunin D.D. Using preparations of interferon alpha for the treatment of urogenital infections. *AG-info*. 2009; (2): 6-12. Russian (Петрунин Д.Д. Использование препаратов интерферона альфа для лечения урогенитальных инфекций //АГ-инфо. 2009. № 2. С. 6-12.)
 13. Prilepskaja V.N., Rogovskaja S.I., Bebnava T.N., Mezhevitinova E.A., Petrunin D.D. The use of interferon drugs in the treatment of squamous cervical intraepithelial lesions of low grade. *AG-info*. 2008; (3): 15-21. Russian (Прилепская В.Н., Роговская С.И., Бебнева Т.Н., Межевитинова Е.А., Петрунин Д.Д. Применение препаратов интерферона при лечении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени //АГ-инфо. 2008. № 3. С. 15-21.)
 14. Jach R, Basta A, Szczudrawa A. Role of immunomodulatory treatment with Iscador QuS and Intron A of women with CIN1 with concurrent HPV infection. *Ginekol Pol*. 2003; 74 (9): 729-735.
 15. Vergejchik GI. Features immunotherapy in the treatment of various forms of genital human papillomavirus infection. *Prescription*. 2011; (6): 126-134. Russian (Вергейчик Г.И. Возможности иммунотерапии в лечении различных форм генитальной папилломавирусной инфекции //Рецепт. 2011. № 6. С. 126-134.)
 16. Beljakovskij VN, Al'-Jahiri OV, Al'-Jahiri AK. The process of elimination endovaginal interferon in the treatment of human papillomavirus infection. *Problems of health and environment*. 2010; 1 (23): 139-142. Russian (Беляковский В.Н., Аль-Яхири О.В., Аль-Яхири А.К. Способ элиминационной эндовагинальной интерферонотерапии в лечении папилломавирусной инфекции //Проблемы здоровья и экологии. 2010. № 1 (23). С. 139-142.)
 17. Zuykova IN, Shulzhenko AY. Persistent human papillomavirus infection: cytokine dysbalance and treatment strategies. *Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology*. 2013; 2 (18): 54-61. Russian (Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Персистирующая папилломавирусная инфекция: цитокиновый дисбаланс и подходы к терапии //Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2013. Т. 2, № 18. С. 54-61.)

* * *